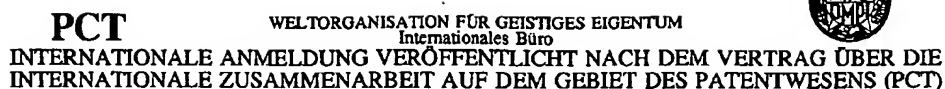




INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 45/06	A1	(11) International Publication Number: WO 00/33876 (43) International Publication Date: 15 June 2000 (15.06.2000)
(21) International Application Number: PCT/EP99/09380 (22) International Filing Date: 01 December 1999 (01.12.1999) (30) Priority Data: 198 57 009.8 10 December 1998 (10.12.1998) DE (60) Parent Application or Grant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [/]; (). LINDNER, Jürgen [/]; (). HAASE, Burkhard [/]; ().		Published
(54) Title: FORMULATION WITH AN IMPROVED THERAPEUTIC RANGE, CONTAINING NUCLEOTIDE SYNTHESIS INHIBITORS (54) Titre: FORMULATION A SPECTRE THERAPEUTIQUE ELARGI, CONTENANT DES INHIBITEURS DE LA SYNTHESE DES NUCLEOTIDES (57) Abstract <p>The invention relates to a formulation containing a compound which essentially prevents the enterohepatic circulation of nucleotide synthesis inhibitors or antagonizes the effect of the nucleotide synthesis inhibitors in a delayed manner; and a nucleotide synthesis inhibitor such as brequinar, mycophenolate mofetile, 2-morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl-4-methyl-4-hexenoate, methotrexate, mizoribine and compounds of formula (I) or (II). Said formulation is suitable for treating immunological diseases or cancer or for transplantations.</p> (57) Abrégé <p>Formulation comprenant un composé qui inhibe sensiblement la circulation entéro-hépatique des inhibiteurs de la synthèse des nucléotides ou qui a une action antagoniste retard par rapport auxdits inhibiteurs; et un inhibiteur de la synthèse des nucléotides tel que le bréquinar, le mycophénolate mofetil, le 2-morpholino-éthyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl-4-méthyl-4-hexénoate, le méthotrexate, la mizoribine et des composés de formule (I) ou (II). Cette formulation peut être utilisée dans le traitement des troubles immunologiques et du cancer, ainsi que dans les greffes.</p>		

BEST AVAILABLE COPY



(54) **Title:** FORMULATION WITH AN IMPROVED THERAPEUTIC RANGE, CONTAINING NUCLEOTIDE SYNTHESIS INHIBITORS

(54) **Bezeichnung:** ZUBEREITUNG MIT VERBESSERTER THERAPEUTISCHER BREITE, ENTHALTEND NUKLEOTIDSYNTHESEINHIBITOREN



The invention relates to a formulation containing a compound which essentially prevents the enterohepatic circulation of nucleotide synthesis inhibitors or antagonizes the effect of the nucleotide synthesis inhibitors in a delayed manner; and a nucleotide synthesis inhibitor such as brequinar, mycophenolate mofetil, 2-morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoate, methotrexate, mizoribine and compounds of formula (I) or (II). Said formulation is suitable for treating immunological diseases or cancer or for transplantations.

(57) Zusammenfassung

Eine Zubereitung, enthaltend eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation von Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und einen Nukleotidsyntheseinhibitor wie Brequinar, Mycophenolatmofetil, 2-Morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindungen der Formel (I) oder (II), eignet sich zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, Krebs oder bei Transplantationen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschreibung

Zubereitung mit verbesserter therapeutischer Breite, enthaltend Nukleotidsyntheseinhibitoren

5

Als Lipidsenker bei den heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und anderen primären Hyperlipoproteinämien mit hauptsächlichlicher Vermehrung der LDL-Fraktion oder chologen Diarrhöen werden stark basische Anionenaustauscher in der Therapie eingesetzt. Beispiele für geeignete Wirksubstanzen, die als Lipidsenker eingesetzt werden, sind N-(2-Aminoethyl)-N'-[2-[(2-aminoethyl)amino]ethyl]-1,2-ethandiamin Polymer mit (Chlormethyl)-oxiran, das auch als Colestipol (Colestid®) bezeichnet wird oder Colestyramin (CAS-Nr. 11 041-12-6), das ein Styroldivinylbenzyl Copolymere ist. Isoxazol- oder Crotonsäureamidderivate werden in den Patentanmeldungen EP 484 223; EP 529 500; US 4 061 767; EP 538 783 oder EP 551 230 beschrieben. Verbindungen die die Purin- oder Pyrimidinsynthese inhibieren werden als Nukleotidsyntheseinhibitoren bezeichnet (Burkhardt und Kalden; Rheumat. Int. (1997); 17: 85-90), dies sind beispielsweise Verbindungen der Formel I und/oder II, Brequinar (6-Fluor-2-(2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-methyl-4-quinolincarbonsäure), Mycophenolatmofetil (2-Morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat), Methotrexat (CAS-Nr. 59-05-02) oder Mizoribine (CAS-Nr. 50924-49-7) werden nach oraler Applikation im Darm von Patienten resorbiert und führen nach einer kurzzeitigen Erhöhung der Blutspiegel nach der Einnahme (Resorptionspeak) zu konstant hohen Blutspiegeln. Über die Leber und die Gallenflüssigkeit werden die obengenannten Nukleotidsyntheseinhibitoren wieder in den Darm ausgeschieden. Aus dem Darm können die genannten ausgeschiedenen Verbindungen teilweise wieder resorbiert und in das Blut abgegeben werden. Die genannten Verbindungen unterliegen daher der enterohepatische Zirkulation.

Bei dem Einsatz von Nukleotidsyntheseinhibitoren zur Beeinflussung des Immunsystems wurde überraschender Weise gefunden, daß für die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem nur kurzzeitige Wirkeffekte dieser Substanzen benötigt werden. Werden Blutspiegel, dieser Substanzen über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten, die zu Wirkeffekten führen, so nehmen zwar die

Nebenwirkungen zu, die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem wird aber nicht gesteigert. Dadurch, daß die Wirkeffekte auf eine kurze Zeitspanne begrenzt werden, läßt sich die Verträglichkeit einer Therapie verbessern bei Aufrechterhaltung der gewünschten pharmakodynamischen Effekte auf das Immunsystem

(=verbesserte therapeutische Breite).

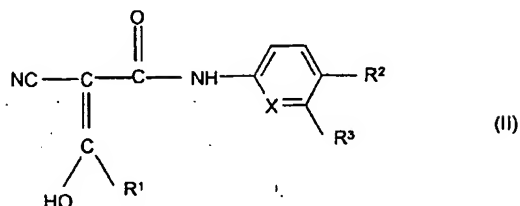
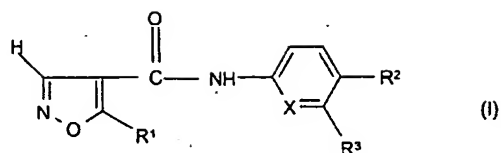
Im Falle von Nukleotidsyntheseinhibitoren, die der enterohepatischen Zirkulation unterliegen, kann die Wirkdauer dadurch verkürzt werden, indem Substanzen appliziert werden, welche die enterohepatische Zirkulation unterbrechen. Durch Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation, bleibt die erwünschte Wirkung auf das Immunsystem bestehen, die Nebenwirkungen werden aber drastisch reduziert. Die obengenannten Nukleotidsyntheseinhibitoren können auch eine verbesserte therapeutische Breite in ihrer Wirkung aufweisen, wenn Verbindungen die die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren zeitlich versetzt – also später als die Nukleotidsyntheseinhibitoren – appliziert werden.

Unter dem Begriff therapeutische Breite wird dabei ein Maß für die Verträglichkeit eines Arzneimittels verstanden und ist im wesentlichen der Abstand zwischen der niedrigsten Dosis, die noch zu den erwünschten therapeutischen Effekten führt und der Dosis, die zu Nebenwirkungen führt. Maßstab für die erzielten Verbesserungen sind beispielsweise die Menge an roten Blutkörperchen, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, alkalischer Phosphatase (aus Knochenmark) oder Amylase und das Gewicht im Vergleich mit unbehandelten Patienten.

Die Erfindung betrifft daher eine Zubereitung, enthaltend

- 1) mindestens eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und
- 2) mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, 2-Morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindungen der Formeln I oder II

3



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II, wobei

R¹ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
d) (C₂-C₆)-Alkinyl, steht,

R² für a) -CF₃,
b) -O-CF₃,
c) -S-CF₃,
d) -OH,
e) -NO₂,
f) Halogen,
g) Benzyl,
h) Phenyl,
i) -O-Phenyl,
k) -CN oder
l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
1) (C₁-C₄)-Alkyl,
2) Halogen,
3) -O-CF₃ oder
4) -O-CH₃, steht,

R³ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
b) Halogen, oder

- 5 c) ein Wasserstoffatom steht, und
 X für a) eine -CH-Gruppe oder
 b) ein Stickstoffatom, steht.

10 5 Es kann auch eine Mischung der Nukleotidsyntheseinhibitoren und Verbindung der
 Formel I und II oder Salze der Verbindung der Formel II und eine Mischung der
 Verbindungen, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I
 15 oder II im wesentlichen verhindern, eingesetzt werden.

10 20 Unter dem Begriff "Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung
 der Formel I oder II im wesentlichen verhindert" werden beispielsweise stark
 basische Anionenaustauscher wie Colestipol und Colestyramin oder Aktivkohle
 verstanden. Unter dem Begriff "Verbindung, die zeitlich versetzt die Wirkung der
 Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren" werden Verbindungen verstanden wie
 25 15 Uridin, Purin, Purinnukleotide oder Pyrimidinnukleotide.

Bevorzugt ist der Einsatz einer Verbindung der Formel I und/oder II und/oder eine
 gegebenenfalls stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder
 30 ein Salz der Verbindung der Formel II, wobei

- 20 R¹ für a) Methyl,
 b) Cyclopropyl oder
 35 c) (C₃-C₅)-Alkynyl steht,
 R² für -CF₃ oder -CN steht,
 R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und
 25 X für eine -CH- Gruppe steht,

40 in Kombination mit mindestens einer Verbindung aus der Gruppe Colestipol,
 Colestyramin und Aktivkohle.

45 30 Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-
 methylisoxazol-4-carboxamid, N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-
 crotonsäureamid, 2-Cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-
 amid oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-
 50 carbonsäureamid in Kombination mit Colestyramin.

Die Herstellung der Verbindung der Formel I oder II erfolgt nach bekannten Verfahren wie sie in EP 484 223; EP 529 500; US 4 061 767; EP 538 783 oder EP 551 230 beschrieben werden. Die Ausgangsstoffe der chemischen Umsetzungen sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden leicht herstellen.

5

Unter dem Begriff Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl werden Reste verstanden, deren Kohlenstoffkette gerade oder verzweigt sein kann. Ferner können die Alkenyl- oder Alkynyl-Reste auch mehrere Doppelbindungen beziehungsweise mehrere Dreifachbindungen enthalten. Cyclische Alkylreste sind beispielsweise 3- bis 5-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl. Salze der Verbindung der Formel II sind beispielsweise Natrium- oder Lysiniumsalze, die sich wie in der Europäischen Patentanmeldung Nr. EP 0769296 beschrieben herstellen lassen.

15

Die erfindungsgemäße Zubereitung eignet sich beispielsweise zur Behandlung von

- immunologischer Erkrankungen
- inflammatorischen und zytotoxischen Prozessen im Zusammenhang mit gentherapeutischen Eingriffen
- Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome, Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore, Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs
- Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes oder multipler Sklerose
- Rheumaerkrankungen
- Transplantationen oder Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-Graft-Reaktionen
- Erkrankungen, die durch stark proliferierende Zellen verursacht werden
- Psoriasis oder atypischer Dermatitis
- Allergie, Asthma, Urticaria, Rhinitis oder Uveitis
- Typ II-Diabetes
- zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Sepsis
- Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.

30

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Nukleotidsyntheseinhibitoren und eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert, oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisieren, mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch Kompositionen oder Kombinationspackungen umfassen, in denen die Bestandteile nebeneinander gestellt sind und deshalb gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden können. Bevorzugt ist die zeitlich abgestufte Applikation von der Verbindung der Formel I und/oder II vor der Applikation der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert. Hierzu wird beispielsweise zuerst N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid (im folgenden als Verbindung 1 bezeichnet) appliziert. Colestyramin, das die enterohepatische Zirkulation der Verbindung 1 im wesentlichen verhindert, wird zeitlich versetzt, also z.B. 2 Stunden oder 4 Stunden nach der Gabe der Verbindung 1, appliziert. Durch diese zeitlich versetzte Gabe der Verbindung 1 und Colestyramin wird die Verbindung 1 zunächst ungehindert aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Nach der Gabe von Colestyramin, welches systemisch nicht resorbiert wird, wird die über die Galle ausgeschiedene Verbindung 1 an Colestyramin gebunden und kann daher nicht wieder reabsorbiert werden; dadurch wird eine Unterbrechung der enterohepatischen Zirkulation bewirkt. Durch diese Maßnahme werden die Wirkungsdauer und die Blutspiegel der Verbindung 1 drastisch reduziert. Trotz dieser drastisch reduzierten Blutspiegel wird die Wirksamkeit im pathologischen Tiermodell, wie der Adjuvans Arthritis bei einer niedrigen, gerade noch wirksamen Dosierung von etwa 2,5 mg/kg/Tag an der Verbindung 1 durch die Gabe von Colestyramin nicht vermindert. Werden im gleichen Tiermodell hohe Dosierungen von 25 mg/kg/Tag der Verbindung 1 eingesetzt, welche bereits zu verschiedenen Nebenwirkungen führen, so beobachtet man durch Gabe von Colestyramin eine

deutliche Verminderung der Nebenwirkungen unter Beibehaltung der erwünschten Wirkungen auf das Immunsystem.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann als Dosiereinheit in Form von

Arzneiformen wie Kapseln (einschließlich Mikrokapseln, die im allgemeinen keine

pharmazeutischen Träger enthalten), Tabletten einschließlich Dragees und Pillen, oder Zäpfchen vorliegen, wobei bei Verwendung von Kapseln das Kapselmateriale die Funktion des Trägers wahrnehmen und der Inhalt z. B. als Pulver, Gel, Lösung Emulsion oder Dispersion vorliegen kann. Besonders vorteilhaft und einfach ist es jedoch, orale oder perorale Formulierungen mit den beiden Wirkstoffkomponenten 1)

(z.B. Colestyramin) und 2) (Verbindung der Formel I und/oder II) herzustellen, die die berechneten Mengen der Wirkstoffe zusammen mit jedem gewünschten

pharmazeutischen Träger enthalten. Auch eine entsprechende Formulierung

(Zäpfchen) für die rektale Therapie kann angewandt werden. Ebenso ist die

transdermale Applikation in Form von Salben oder Cremes, parenterale

(intraperitoneale, subkutane, intramuskuläre) Injektion oder orale Applikation von Lösungen, die die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten, möglich. Salben, Pasten, Cremes und Puder können neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant,

Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid,

Talkum, Zinkoxid, Milchsucker, Bentonite, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Die Tabletten, Pillen oder Granulatkörper können nach

Verfahren wie Preß-, Tauch- oder Wirbelbettverfahren oder Kesseldragierung hergestellt werden und enthalten Trägermittel und andere übliche Hilfsstoffe wie

Gelatine, Agarose, Stärke (z. B. Kartoffel-, Mais- oder Weizenstärke), Cellulose wie

Ethylcellulose, Siliziumdioxid, Magnesiumcarbonat, verschiedene Zucker wie

Milchsucker und/oder Calciumphosphate. Die Dragierlösung besteht gewöhnlich aus Zucker und/oder Stärkesirup und enthält meistens noch Gelatine, synthetische

Celluloseester, Gummi arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Pigmente, oberflächenaktive

Substanzen, Weichmacher und ähnliche Zusätze entsprechend dem Stand der

Technik. Zur Herstellung der Zubereitungsformen kann jedes übliche Fließ-

regulierungs-, Schmier- oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Trennmittel

verwendet werden. Bevorzugt haben die Zubereitungen die Form von Mantel-/Kern-

Tabletten oder Mehrschichttabletten, wobei sich die Wirkkomponente 2 im Mantel

5 bzw. im Kern bzw. in einer Schicht befindet, während sich die Wirkkomponente 1 im Kern, im Mantel oder in einer anderen Schicht befindet. Die Wirkstoffkomponenten können auch in retardierter Form vorliegen oder an Retardierungsmaterial adsorbiert bzw. im Retardierungsmaterial (z. B. Cellulose- oder Polystyrolharzbasis, z. B.

10 5 Hydroxyethylcellulose) eingeschlossen sein. Eine verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe kann auch erreicht werden, indem die betreffende Schicht bzw. das Kompartiment mit üblichen magensaftunlöslichen Überzügen versehen wird. Bevorzugt ist eine verzögerte Freisetzung der Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert.

15 10 Die anzuwendende Dosierung ist selbstverständlich abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem zu behandelnden Lebewesen (d. h. Mensch oder Tier), Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, dem Schweregrad der Symptome, der zu behandelnden Erkrankung, eventuellen Begleiterkrankungen (falls vorhanden), der Art der begleitenden Behandlung mit anderen Arzneimitteln, oder Häufigkeit der
20 15 Behandlung. Die Dosierungen werden im allgemeinen mehrfach pro Tag und vorzugsweise einmal bis dreimal pro Tag verabreicht. Die verwendeten Mengen an Einzelwirkstoff orientieren sich hierbei an der empfohlenen Tagesdosis des jeweiligen Einzelwirkstoffs und sollen im allgemeinen im Kombinationspräparat von 10 % bis 300 % der empfohlenen Tagesdosis liegen, bevorzugt von 50 % bis 150 %, 30 20 insbesondere bei 80 %. Die geeignete Therapie mit den erfindungsgemäßen Kombinationen besteht somit z.B. in der Verabreichung von einer, zwei oder 3 Einzeldosierungen der Zubereitung bestehend aus N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid) oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in einer Menge von 2 mg bis 250 mg, bevorzugt 5 mg bis 150 mg, 35 25 insbesondere 10 mg bis 50 mg, insbesondere bevorzugt 10 mg bis 20 mg und Colestyramin in einer Menge von 250 mg bis 6000 mg, insbesondere von 1500 mg bis 3000 mg.
40

45 30 Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Analgetika, steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Thrombocytenaggregationshemmern, Cytokinen, Cytokinagonisten, Cytokinantagonisten oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder Rapamycin eingesetzt werden.
50

Beispiel 1

Adjuvans induzierte Arthritis, Modifikation nach Perper

(Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))

Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Lewis-Stammes (Moellegard, Dänemark) mit einem Körpergewicht von 160 bis 210 g. Die Tiere erhielten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans, enthaltend eine Mycobacterium butyricum Suspension in schwerem Paraffin Öl (Difco; 6 mg/kg in Paraffin Öl; Merck). Die Verbindungen N-(4-Trifluor-methylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid und Colestyramin wurden in Carboxymethylcellulose (1 % in Wasser) suspendiert und oral verabreicht. Die Verbindungen wurden einmal täglich vom 1. bis zum 17. Versuchstag appliziert; dann erfolgte die Bestimmung des Pfotenvolumens und Arthritis-Index am 18. Tag.

Die Schwere der Erkrankung wurde durch Messung des Pfotenvolumens beider Hinterpfoten bestimmt. Die Messung erfolgte durch die Wasserverdrängungsmethode mit einem Plethysmometer 2060 (Rhema-Labortechnik, Hofheim, Deutschland). Ferner erfolgte die Bestimmung des Arthritis Index am 18. Tag nach der Injektion.

Bestimmung des Arthritis Index:

- | | |
|-----------------|--|
| 1. Ohren | 0,5 Punkte für jedes Ohr an dem eine Rötung auftritt und Knoten gebildet werden |
| 2. Nase | 1 Punkt für Bindegewebsschwellung |
| 3. Schwanz | 1 Punkt für das Auftauchen von Knoten |
| 4. Vorderpfoten | 0,5 Punkte für jede Pfote an der wenigstens eine Entzündung an einem Gelenk auftritt |
| 5. Hinterpfoten | 1 Punkt für leichte Entzündung (Schwellung) |
| | 2 Punkte für eine mittelstarke Entzündung |
| | 3 Punkte für eine massive Entzündungsreaktion |

Tiere einer Kontrollgruppe "Arthritis Kontrolle" erhielten am 1. Tag eine subkutane Injektion in die Schwanzwurzel mit kompletten Freund'schen Adjuvans und erhielten

aber nur das Lösungsmittel (1 % Carboxymethylcellulose in Wasser). Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden jeweils 6 Tiere verwendet. Als weitere Kontrollgruppe "gesunde Kontrolle" wurden unbehandelte Tiere eingesetzt. Als Wirkungskriterium diente die Herabsetzung der Pfotenvolumenzunahme und die Abnahme des Arthritis Index gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe und das Gewicht der Tiere jeweils in Prozent und bezogen auf die Arthritis Kontrolle. In der folgenden Tabelle wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid als Verbindung 1 bezeichnet. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 1 zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle 1

	Wirksubstanz (mg/kg Lebendgewicht)	Pfotenvolumen (%)	Arthritis Index (%)	Gewicht (%)
gesunde Kontrolle				30
Arthritis Kontrolle				18
Colestyramin	1000	35	44	8
Verbindung 1	2,5	-63	-77	20
Verbindung1 + Colestyramin	2,5 + 1000	-70	-92	20
Verbindung 1	7,5	-83	-92	18
Verbindung 1 + Colestyramin	7,5 + 1000	-73	-95	27
Verbindung 1	25	-92	-100	-2
Verbindung1 + Colestyramin	25 + 1000	-72	-100	3

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

- Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Gewichtszunahme, die bei den Mengen 2,5 und 7,5 der Verbindung 1 der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

Beispiel 2

Die Versuchsbedingungen sind analog zu Beispiel 1. Es wurden die Wirkungen der Verbindung 1 und Colestyramin auf die Menge an roten Blutkörperchen (RBC),

- 5 Hämoglobingehalt (HGB), Hämatokrit (HCT), Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bestimmt.

Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 2 zeigt die erzielten Ergebnisse.

Tabelle 2

	Wirksubstanz (mg/kg Lebend- gewicht)	Pfoten- volumen (%)	Arthritis Index (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	RBC (*10 ⁶ / mm ³)	HGB (g/dl)	HCT (%)	An- zahl der Tiere
gesunde Kontrolle				50,4	23,6	7,4	13,1	38,9	4
Arthritis Kontrolle				50,8	20,3	7,3	13,0	38,0	6
Colestyramin	1000	10	22	43,5	25,2	7,6	10,2	31,4	6
Verbindung 1	25	-92	-100	85,3	25,1	3,8	6,1	18,7	6
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-72	-100	52,5	21,5	6,08	10,2	31,4	5

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine

- 15 Normalisierung der Menge an roten Blutkörperchen (RBC), Hämoglobingehalt (HGB), Hämatokrit (HCT), Menge an Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

20

Beispiel 3

50

55

Die Versuchsbedingungen sind analog zu Beispiel 1. Es wurde die Wirkung der Verbindung 1 und Colestyramin auf die Menge an alkalischer Phosphatase (AP) und Amylase bestimmt. Colestyramin wurde 4 Stunden später als Verbindung 1 appliziert. Tabelle 2 zeigt die erzielten Ergebnisse.

5

Tabelle 3:

	Wirksubstanz (mg/kg Lebend- gewicht)	Pfoten- volumen (%)	Arthritis Index (%)	AP (U/l)	Amylase (U/l)	Anzahl der getesteten Tiere
gesunde Kontrolle				312,6	3058,3	6
Arthritis Kontrolle				231,5	2251,6	6
Colestyramin	1000	-60	-46	271,8	2756,6	6
Verbindung 1	25	-110	-100	114,8	1306,5	6
Verbindung 1 + Colestyramin	25 + 1000	-86	-94	206,6	2783,3	3

die in der Tabelle gezeigten Werte mit "-" Zeichen geben Abnahme an; alle anderen Werte geben Zunahme im Vergleich zum Anfang des Versuchs an

Die mit der erfindungsgemäßen Zubereitung behandelten Tiere zeigten eine Normalisierung der Menge an Alkalischer Phosphatase, die der gesunden Kontrolle sehr nahe kam und signifikant besser als mit der Verbindung 1 alleine war, während die Wirksamkeit der Verbindung 1 vollständig erhalten blieb.

Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung besteht aus einer kleinen Hartgelatine kapsel die 400 mg Colestyramin enthält und einer größeren Hartgelatine kapsel die 20 mg N-(4-Trifluormethyl-phenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid enthält. Die kleinere Hartgelatine kapsel wird vollständig von der größeren Kapsel umfaßt. Als Füllmaterial zwischen den beiden Kapseln wird Glucose eingesetzt.

Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

45

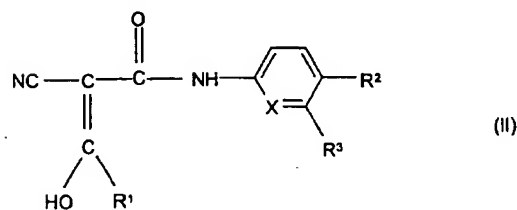
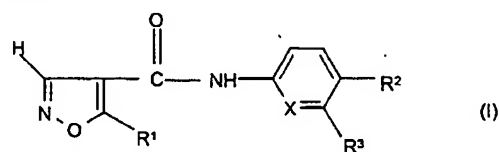
50

55

Patentansprüche

1. Zubereitung, enthaltend

- 1) mindestens eine Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Nukleotidsyntheseinhibitoren im wesentlichen verhindert oder zeitlich versetzt die Wirkung der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert, und
- 2) mindestens einen Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil, 2-Morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und Verbindungen der Formeln I oder II



und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I oder II und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel II, wobei

- R¹ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
 b) (C₃-C₅)-Cycloalkyl,
 c) (C₂-C₆)-Alkenyl oder
 d) (C₂-C₆)-Alkynyl, steht,

- R² für a) -CF₃,
 b) -O-CF₃,
 c) -S-CF₃,
 d) -OH,
 e) -NO₂,

- 5 f) Halogen,
g) Benzyl,
h) Phenyl,
10 i) -O-Phenyl,
5 k) -CN oder
l) -O-Phenyl, ein oder mehrfach substituiert mit
1) (C₁-C₄)-Alkyl,
15 2) Halogen,
3) -O-CF₃ oder
10 4) -O-CH₃, steht,
- 20 R³ für a) (C₁-C₄)-Alkyl,
b) Halogen, oder
c) ein Wasserstoffatom steht, und
25 15 X für a) eine -CH-Gruppe oder
c) ein Stickstoffatom, steht.
- 30 2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, wobei man eine Verbindung der Formel I
und/oder II und/oder eine gegebenenfalls stereoisomeren Form der
20 Verbindung der Formel I oder II und/oder ein Salz der Verbindung der
Formel II einsetzt, wobei
35 R¹ für a) Methyl,
b) Cyclopropyl oder
c) (C₃-C₅)-Alkyl steht,
25 R² für -CF₃ oder -CN steht,
40 R³ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und
X für eine -CH- Gruppe steht.
- 45 3. Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei man N-(4-Trifluormethyl-
30 phenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid als eine Verbindung der Formel I
oder N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, 2-Cyan-
3-cyclopropyl-3-hydroxy-acrylsäure-(4-cyanophenyl)-amid oder N-(4-

5 Trifluormethyl(phenyl)-2-cyan-3-hydroxy-hept-2-en-6-in-carbonsäureamid als
Verbindung der Formel II einsetzt.

10 4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
5 gekennzeichnet, daß als Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der
Verbindung der Formel I oder II im wesentlichen verhindert, eine Verbindung
aus der Gruppe Colestipol, Colestyramin und Aktivkohle eingesetzt wird.

15 5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
10 gekennzeichnet, daß als Verbindung die zeitlich versetzt die Wirkung der
Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert eine Verbindung aus der Gruppe
20 Uridin, Purin, Purinnukleotide oder Pyrimidinnukleotide eingesetzt wird.

25 6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
15 gekennzeichnet, daß zusätzliche Wirkstoffe aus der Gruppe Antiuricopathika,
Analgetika, steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika, Cytokinen,
Cytokinagonisten, Thrombocytenaggregationshemmern, Cytokinantagonisten
30 oder immunsuppressiven Verbindungen wie Cyclosporin A, FK 506 oder
Rapamycin enthalten sind.

35 7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, daß sie aus Kompositionen oder Kombinationspackungen
besteht, in denen die Bestandteile nebeneinander gestellt sind und deshalb
gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft an ein und denselben
25 menschlichen oder tierischen Körper angewendet werden.

40 8. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikation
der Verbindung der Formel I und/oder II zeitlich vor der Applikation der
45 Verbindung, die die enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I
30 oder II im wesentlichen verhindert, durchgeführt wird.

50 9. Verwendung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

immunologischer Erkrankungen, inflammatorischen und zytotoxischen
Prozessen im Zusammenhang mit gentherapeutischen Eingriffen,

Krebserkrankungen wie Lungenkrebs, Leukämie, Eierstockkrebs, Sarkome,
Kaposi's Sarkom, Meningiom, Darmkrebs, Lymphknotenkrebs, Hirntumore,
Brustkrebs, Pankreaskrebs, Prostatakrebs oder Hautkrebs,

Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes oder
multipler Sklerose,

Rheumaerkrankungen,

Transplantationen oder Graft-versus-Host-Reaktionen oder Host-versus-
Graft-Reaktionen,

Erkrankungen, die durch stark proliferierende Zellen verursacht werden,
Psoriasis oder atypischer Dermatitis,

Allergie, Asthma, Urticaria, Rhinitis oder Uveitis,

Typ II-Diabetes,

zystischer Fibrose, Kolitis, Leberfibrose oder Sepsis,

Chronisch entzündliche Erkrankungen wie Arteriosklerose, Morbus Crohn
oder Colitis ulcerosa.

Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens einen

Nukleotidsyntheseinhibitor aus der Gruppe Brequinar, Mycophenolatmofetil,
2-Morpholinoethyl-(E)-6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-
oxoisobenzofuran-5-yl)-4-methyl-4-hexenoat, Methotrexat, Mizoribine und

Verbindung der Formeln I oder II und eine Verbindung, die die
enterohepatische Zirkulation der Verbindung der Formel I oder II im
wesentlichen verhindert, oder eine Verbindung die zeitlich versetzt die
Wirkung mindestens eines der Nukleotidsyntheseinhibitoren antagonisiert mit
einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger
und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in
eine geeignete Darreichungsform bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/09380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 13047 A (JAMES W. WILLIAMS) 2 April 1998 (1998-04-02) claims 1-13 page 7, line 9 - line 13 page 8, line 1 - line 22 page 10, line 20 - page 11, line 3	1,5-7,9, 10
Y		2-4,8
Y	EP 0 769 296 A (HOECHST AG) 23 April 1997 (1997-04-23) cited in the application claims 1-5	2-4,8
X	WO 93 18776 A (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.) 30 March 1993 (1993-03-30) claims 1-7 examples 5-7,11,12	1,5,7,10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2000

Date of mailing of the international search report

24/03/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/EP 99/09380

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL FURST D.E.: "Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis." retrieved from STN Database accession no. 96019438 XP002133076	9
A	abstract & BRITISH JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, (1995) 34/SUPPL. 2 (20-25). ,	1-8,10
A	EP 0 529 500 A (HOECHST AG) 3 March 1993 (1993-03-03) cited in the application claims 1-9	1-10
A	EP 0 538 783 A (HOECHST AG) 28 April 1993 (1993-04-28) cited in the application claims 1-10	1-10
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US PERIS-MARTI, J. ET AL: "Inhibition of enterohepatic circulation of methotrexate by cholestyramine in rats." retrieved from STN Database accession no. 121:169641 HCA XP002133077 abstract & EUR. J. DRUG METAB. PHARMACOKINET. (1993), (SPEC. ISSUE, PROCEEDINGS OF THE FIFTH EUROPEAN CONGRESS OF BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS, 1993), 70-3 ,	1-10
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MCANENA, OLIVER J. ET AL: "Alteration of methotrexate metabolism in rats by administration of an elemental liquid diet. II. Reduced toxicity and improved survival using cholestyramine" retrieved from STN Database accession no. 106:207306 HCA XP002133078 abstract & CANCER (PHILADELPHIA) (1987), 59(6), 1091-7 ,	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09380

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9813047 A	02-04-1998	AU 4596097 A	17-04-1998
EP 769296 A	23-04-1997	DE 19539638 A	30-04-1997
		CA 2188228 A	26-04-1997
		JP 9165336 A	24-06-1997
		US 6020372 A	01-02-2000
		US 5886033 A	23-03-1999
W0 9318776 A	30-09-1993	IT 1254519 B	25-09-1995
		AU 3632093 A	21-10-1993
EP 529500 A	03-03-1993	DE 4127737 A	25-02-1993
		AT 113835 T	15-11-1994
		AU 654031 B	20-10-1994
		AU 2124792 A	25-02-1993
		CA 2076555 A	23-02-1993
		CZ 281353 B	11-09-1996
		DE 59200773 D	15-12-1994
		DK 529500 T	18-04-1995
		ES 2065738 T	16-02-1995
		HU 64845 A	28-03-1994
		IL 102886 A	19-01-1996
		JP 5208909 A	20-08-1993
		MX 9204875 A	01-02-1993
		SK 258292 A	13-09-1995
		RU 2067862 C	20-10-1996
		US 5728721 A	17-03-1998
		ZA 9206310 A	28-04-1993
EP 538783 A	28-04-1993	AT 128353 T	15-10-1995
		AU 658679 B	27-04-1995
		AU 2721592 A	29-04-1993
		CA 2081173 A	24-04-1993
		CN 1071833 A	12-05-1993
		CZ 281693 B	11-12-1996
		DE 59203828 D	02-11-1995
		DK 538783 T	05-02-1996
		ES 2079765 T	16-01-1996
		FI 924779 A	24-04-1993
		GR 3017751 T	31-01-1996
		HU 63610 A	28-09-1993
		IL 103487 A	04-01-1998
		JP 5201948 A	10-08-1993
		MX 9206082 A	01-07-1993
		NO 178922 B	25-03-1996
		NZ 244814 A	27-06-1994
		RU 2090553 C	20-09-1997
		SK 319892 A	08-03-1995
		US 5747664 A	05-05-1998
		US 5773470 A	30-06-1998
		ZA 9208159 A	04-08-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 99/09380

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K45/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 13047 A (JAMES W. WILLIAMS) 2. April 1998 (1998-04-02) Ansprüche 1-13 Seite 7, Zeile 9 - Zeile 13 Seite 8, Zeile 1 - Zeile 22 Seite 10, Zeile 20 - Seite 11, Zeile 3	1,5-7,9, 10
Y	EP 0 769 296 A (HOECHST AG) 23. April 1997 (1997-04-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-5	2-4,8
Y	EP 0 769 296 A (HOECHST AG) 23. April 1997 (1997-04-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-5	2-4,8
X	WO 93 18776 A (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.) 30. März 1993 (1993-03-30) Ansprüche 1-7 Beispiele 5-7,11,12	1,5,7,10
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. März 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

24/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäische Patentamt, P.B. 5618 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Siatou, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

triten males Aktenzeichen

PCT/EP 99/09380

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL FURST D.E.: "Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis." retrieved from STN Database accession no. 96019438 XP002133076	9
A	Zusammenfassung & BRITISH JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, (1995) 34/SUPPL. 2 (20-25). ,	1-8,10
A	EP 0 529 500 A (HOECHST AG) 3. März 1993 (1993-03-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9	1-10
A	EP 0 538 783 A (HOECHST AG) 28. April 1993 (1993-04-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-10	1-10
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US PERIS-MARTI, J. ET AL: "Inhibition of enterohepatic circulation of methotrexate by cholestyramine in rats." retrieved from STN Database accession no. 121:169641 HCA XP002133077 Zusammenfassung & EUR. J. DRUG METAB. PHARMACOKINET. (1993), (SPEC. ISSUE, PROCEEDINGS OF THE FIFTH EUROPEAN CONGRESS OF BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS, 1993), 70-3 ,	1-10
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US MCANENA, OLIVER J. ET AL: "Alteration of methotrexate metabolism in rats by administration of an elemental liquid diet. II. Reduced toxicity and improved survival using cholestyramine" retrieved from STN Database accession no. 106:207306 HCA XP002133078 Zusammenfassung & CANCER (PHILADELPHIA) (1987), 59(6), 1091-7 ,	1-10

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. oder Aktenzeichen

PCT/EP 99/09380

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9813047	A	02-04-1998	AU	4596097 A	17-04-1998
EP 769296	A	23-04-1997	DE	19539638 A	30-04-1997
			CA	2188228 A	26-04-1997
			JP	9165336 A	24-06-1997
			US	6020372 A	01-02-2000
			US	5886033 A	23-03-1999
WO 9318776	A	30-09-1993	IT	1254519 B	25-09-1995
			AU	3632093 A	21-10-1993
EP 529500	A	03-03-1993	DE	4127737 A	25-02-1993
			AT	113835 T	15-11-1994
			AU	654031 B	20-10-1994
			AU	2124792 A	25-02-1993
			CA	2076555 A	23-02-1993
			CZ	281353 B	11-09-1996
			DE	59200773 D	15-12-1994
			DK	529500 T	18-04-1995
			ES	2065738 T	16-02-1995
			HU	64845 A	28-03-1994
			IL	102886 A	19-01-1996
			JP	5208909 A	20-08-1993
			MX	9204875 A	01-02-1993
			SK	258292 A	13-09-1995
			RU	2067862 C	20-10-1996
			US	5728721 A	17-03-1998
			ZA	9206310 A	28-04-1993
EP 538783	A	28-04-1993	AT	128353 T	15-10-1995
			AU	658679 B	27-04-1995
			AU	2721592 A	29-04-1993
			CA	2081173 A	24-04-1993
			CN	1071833 A	12-05-1993
			CZ	281693 B	11-12-1996
			DE	59203828 D	02-11-1995
			DK	538783 T	05-02-1996
			ES	2079765 T	16-01-1996
			FI	924779 A	24-04-1993
			GR	3017751 T	31-01-1996
			HU	63610 A	28-09-1993
			IL	103487 A	04-01-1998
			JP	5201948 A	10-08-1993
			MX	9206082 A	01-07-1993
			NO	178922 B	25-03-1996
			NZ	244814 A	27-06-1994
			RU	2090553 C	20-09-1997
			SK	319892 A	08-03-1995
			US	5747664 A	05-05-1998
			US	5773470 A	30-06-1998
			ZA	9208159 A	04-08-1993